

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—45648

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 223/20

識別記号

庁内整理番号  
7169—4C

⑭ 公開 昭和55年(1980)3月31日  
発明の数 6  
審査請求 未請求

(全 30 頁)

#4  
(NO US  
Equivalent)

⑮ 2 - ホルミルジベンズアゼピン誘導体及びその製造方法

⑯ 特 願 昭53—119141

⑰ 出 願 昭53(1978)9月29日

⑱ 発 明 者 鈴木安司  
横浜市旭区さちが丘157

⑲ 発 明 者 塚本國雄  
東京都板橋区小茂根4—19—2

⑳ 発 明 者 南信義  
横浜市旭区市沢町957—3

㉑ 発 明 者 長谷川幸雄  
川崎市中原区市ノ坪581—1市

ノ坪住宅805

㉒ 発 明 者 渡辺忠晴  
川崎市中原区上小田中1198

㉓ 発 明 者 宮坂克彦  
厚木市毛利台2—23—9

㉔ 発 明 者 見上崇  
東京都葛飾区四つ木1—22—6

㉕ 発 明 者 船越聰  
川崎市多摩区登戸新町136

㉖ 出 願 人 帝国臓器製薬株式会社  
東京都港区赤坂2丁目5番1号

㉗ 代 理 人 弁理士 小田島平吉 外1名

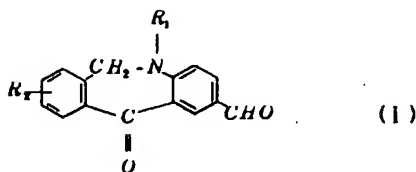
明 細 書

1 発明の名称

2 - ホルミルジベンズアゼピン誘導体及びその製造方法

2 特許請求の範囲

1. 一般式



式中、 $R_1$  は低級アルキル基又はアラルキル基を表わし、  
 $R_2$  は水素原子又はハロゲン原子を表わす化合物。

2  $R_1$  がメチル基又はベンジル基である、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

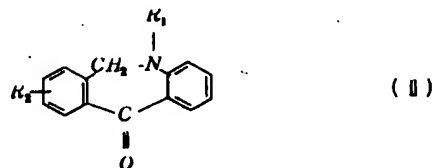
3  $R_2$  が水素原子である、特許請求の範囲第

1項記載の化合物。

4 2 - ホルミル - 5, 6 - ジヒドロ - 5 - メチル - 11 - オキシジベンズ [ b, e ] アゼピンである、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5 2 - ホルミル - 5, 6 - ジヒドロ - 5 - ベンジル - 11 - オキシジベンズ [ b, e ] アゼピンである、特許請求の範囲第1項記載の化合物。

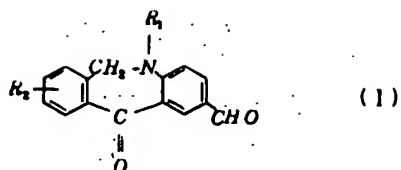
6. 一般式



式中、 $R_1$  は低級アルキル基又はアラルキル基を表わし、 $R_2$  は水素原子又はハロゲン原子を表わす、

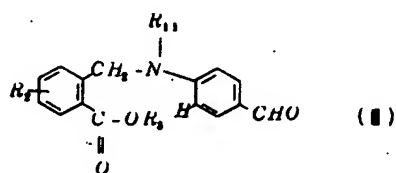
の化合物をウィルスマイヤー・ヘック (Vilsmeier Haack) 反応に付することを特徴とする一

般式



式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記の意味を有する  
の化合物の製造方法。

## 7. 一般式



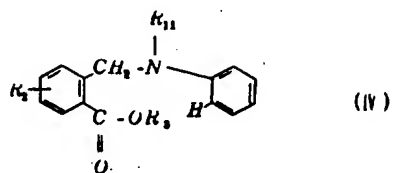
式中、 $R_{11}$  は低級アルキル基を表わし、  
 $R_2$  は水素原子又はハロゲン原子を表わし、  
 $R_1$  は水素原子、アルカリ金属又は炭化水  
素基を表わす、  
の化合物を閉鎖せしめることを特徴とする一般式

- 8 -

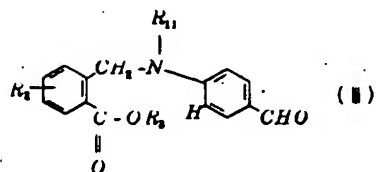
素基を表わす、

の化合物。

## 10. 一般式

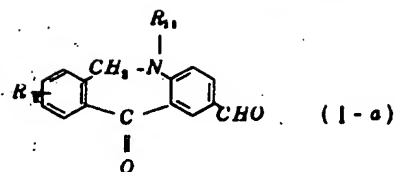


式中、 $R_{11}$  は低級アルキル基を表わし、  
 $R_2$  は水素原子又はハロゲン原子を表わす、  
の化合物をウィルスマイヤー・ハーク (Vilsme-  
ier-Haack) 反応に付することを特徴とする一般  
式



式中、 $R_{11}$ 、 $R_2$  及び  $R_1$  は前記の意味を有

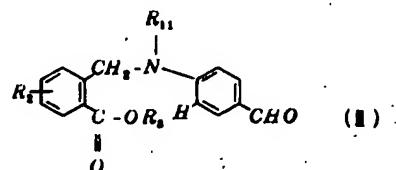
- 5 -



式中、 $R_{11}$  及び  $R_2$  は上記の意味を有する、  
の化合物の製造方法。

8. 該閉鎖をポリリン酸又はその有機エステル  
の存在下に行なう、特許請求の範囲第7項記載の  
方法。

## 9. 一般式



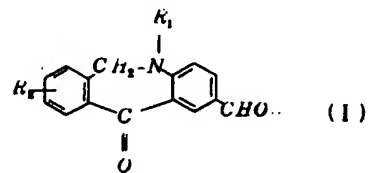
式中、 $R_{11}$  は低級アルキル基を表わし、  
 $R_2$  は水素原子又はハロゲン原子を表わし、  
 $R_1$  は水素原子、アルカリ金属又は炭化水

- 4 -

する、

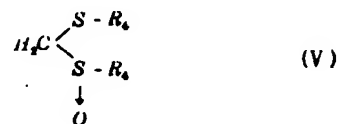
の化合物の製造方法。

## 11. (a) 一般式



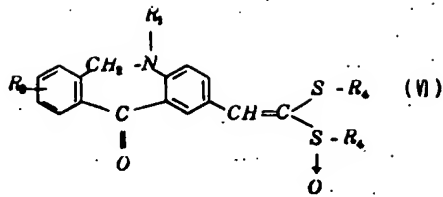
式中、 $R_1$  は低級アルキル基又はアラルキ  
ル基を表わし、 $R_2$  は水素原子又はハロゲ  
ン原子を表わす、

の化合物を式

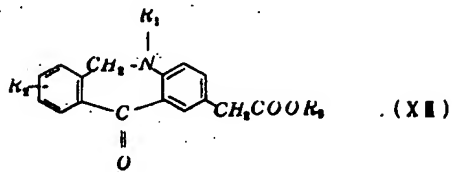


式中、 $R_1$  は低級アルキル基を表わす、  
の化合物と反応させ、得られる式

- 6 -

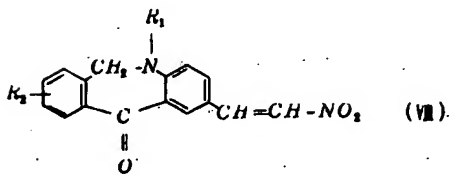


式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、及び $R_4$ は前記の意味を有する、  
の化合物を加水分解又はアルコールシスすることにより式



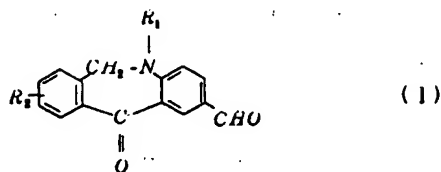
式中、 $R_1$ 、及び $R_2$ は前記の意味を有し、  
 $R_3$ は水素原子又はエステル残基を援わす、  
及び/又は式

- 7 -



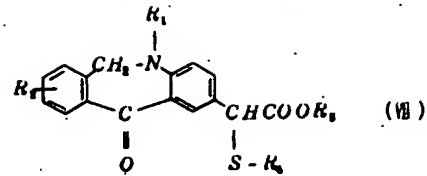
式中、 $R_1$ 、及び $R_2$ は前記の意味を有する、  
の化合物をイオウの存在下にアンモニア又は第一級もしくは第二級アミンで処理した後、加水分解するか、或いは

(c) 一般式



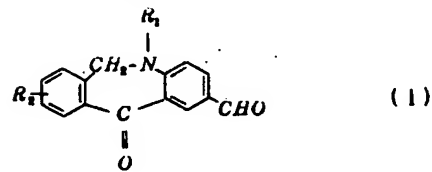
式中、 $R_1$ 、及び $R_2$ は前記の意味を有する、  
の化合物をローダニンと反応せしめ、得られる式

- 9 -



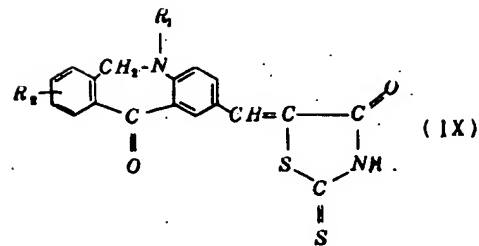
式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ 、及び $R_3$ は前記の意味を有する、  
の化合物を生成せしめ、さらに上記式 (VII) の化合物を脱炭するか、

(b) 一般式

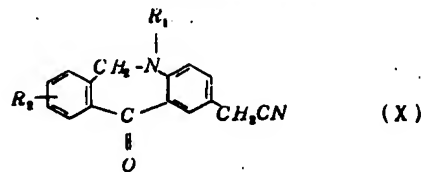


式中、 $R_1$ 、及び $R_2$ は前記の意味を有する、  
の化合物をニトロメタンと反応させ、得られる

- 8 -



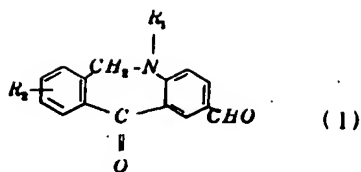
式中、 $R_1$ 、及び $R_2$ は前記の意味を有する、  
の化合物を加水分解した後、ヒドロキシルアミンで処理し、次いで脱炭酸及び脱水し、得られる式



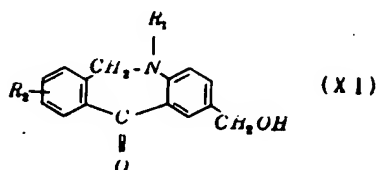
式中、 $R_1$ 、及び $R_2$ は前記の意味を有する、  
の化合物を加水分解又はアルコールシスするか、或いは

(d) 一般式

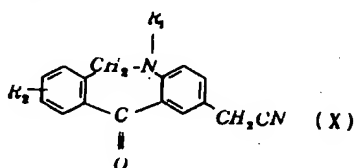
- 10 -



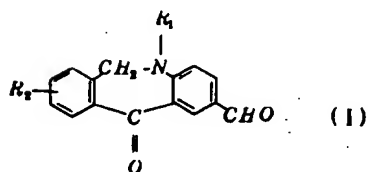
式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記の意味を有する、  
の化合物を還元し、得られる式



式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記の意味を有する、  
の化合物をハロゲン化した後アルカリ金属のシアン化物で処理し、得られる式



- 1 1 -



式中、 $R_1$  は低級アルキル基又はアラルキル基を被わし、

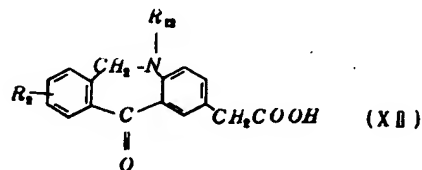
$R_2$  は水素原子又はハロゲン原子を表わす、  
の化合物、その製造方法並びに鎮痛抗炎症作用を  
有する新規な 5, 6 - ジヒドロジベンズ [b, e]  
アセピン - 2 - アルカン酸誘導体の合成中間体と  
しての使用に関する。

本明細書において、「低級アルキル基」なる語  
は炭素原子数 6 個まで、好ましくは 1 ~ 4 個の直  
鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基を意味し、例  
えばメチル、エチル、*n* - もしくは *iso* - プロピ  
ル、*n* - , *iso* - , *sec* - もしくは *tert* - ブテ  
ル、*n* - ペンチル基等が挙げられる。上記式(I)に

- 1 8 -

特開 昭55-45648(4)

式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記の意味を有する、  
の化合物を加水分解又はアルコールシスし、そして、  
(e)  $R_1$  がアラルキル基を表わす場合の反応  
生成物から該アラルキル基を離脱せしめる、  
ことを特徴とする一般式



式中、 $R_{12}$  は水素原子又は低級アルキル基  
を被わし、 $R_2$  は前記の意味を有する、  
の化合物又はその塩もしくはエステル製造方法。

## 8 発明の詳細な説明

本発明は新規な 2 - ホルミル - 5, 6 - ジヒド  
ロジベンズ [b, e] アセピン誘導体に関し、さ  
らに詳しくは、一般式

- 1 2 -

において、 $R_1$  により表わされる低級アルキル基と  
しては、中でも炭素原子数 1 ~ 4 個の直鎖状のア  
ルキル基、殊にメチル基が好適である。

また、「アラルキル基」としては炭素原子数  
20 個以下、特に 7 ~ 18 個のものが好ましく、  
例えばベンジル、フェネチル、4 - メチルベンジ  
ル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル等が  
包含される。中でも、置換又は未置換のベンジ  
ル基が好適であり、ベンゼン環の置換基としては、  
メチル、エチル等の低級アルキル基；メトキシ、  
エトキシ等の低級アルコキシ基；トリフルオロメ  
チルの如き低級ハロアルキル基；塩素、フッ素等  
のハロゲン原子；ニトロ基などが挙げられる。

さらに、本明細書において、「ハロゲン原子」  
なる語には、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素原子  
の 4 種が包含され、特に塩素及び臭素原子が好適  
である。

- 1 4 -

しかし、本発明により提供される式(1)の化合物の中で好適なものは、 $R_1$ がメチル基を表わす場合の式(1)の化合物であり、他の好適な群の化合物は、 $R_1$ が水素原子を表わす場合の式(1)の化合物である。

本発明により提供される式(1)の化合物の代表例を示せば次のとおりである。

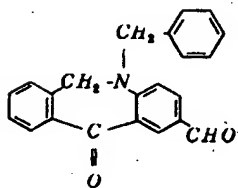
2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アゼピン、

2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-エチル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アゼピン、

2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-*n*-プロピル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アゼピン、

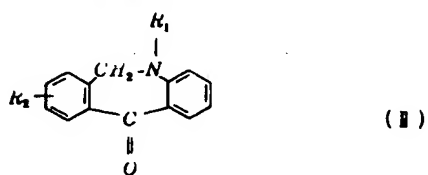
2-ホルミル-8-クロロ-5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アゼピン、

- 15 -



で示される2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-ベンジル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アゼピンである。

本発明の1つの態様によれば、前記式(1)の化合物は、一般式

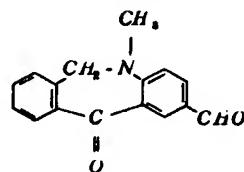


式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は前記の意味を有する、の化合物をウィルスマイヤー・ハーク(Vilsmeyer-Haack)反応に付することにより製造することができる。

- 17 -

2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-ベンジル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アゼピン、  
2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-フェニル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アゼピン、  
2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-ジフェニルメチル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アゼピン。

これら式(1)の化合物中、本発明において特に好適なものは、下記式



で示される2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アゼピン、及び下記式

- 16 -

ここで、「ウィルスマイヤー・ハーク反応」とは、オキシハロゲン化リンと $N, N$ -ジ置換ホルムアミドとで芳香環またはヘテロ芳香環や活性な二重結合を有する化合物のホルミル化を行う周知の人名反応であり、本発明においては、特に、上記式(II)の化合物を、ジメチルホルムアミド(DMF)及びオキシハロゲン化リン例えばオキシ塩化リン( $POCl_3$ )、オキシ臭化リン( $POBr_3$ )又はオキシヨウ化リン( $POI_3$ )から成るウィルスマイヤー・ハーク試薬で処理するのが有利である。

より具体的には、式(II)の化合物を過剰[通常式(II)の化合物の約2~約5倍量]のDMF中に溶解し、それにオキシハロゲン化リン殊にオキシ塩化リンを加え、反応させることにより、一段階で式(II)の化合物を式(1)の化合物に変えることができる。その際用いるオキシハロゲ

- 18 -

ン化リンの使用量は臨界的ではないが、一般に使用する式(Ⅱ)の化合物1モル当り約1~約2当量、特に1.1~1.5当量の範囲内が有利である。また反応温度もまた臨界的ではなく、用いる式(Ⅱ)の化合物の種類やオキシハロゲン化リンの量等に応じて広範に変えることができるが、一般には少なくとも400の昇温下、好ましくは約50~約1200、さらに好ましくは90~1000の反応温度が適している。かかる条件下に本反応は大体約1~8時間程度で終了する。

かくして、式(Ⅱ)の化合物から、ベンゼン核にホルミル基が導入された式(Ⅰ)の化合物が生成せしめられ、この化合物は反応混合物からそれ自体公知の方法で行なうことができ、例えば水に於て析出した化合物を回収または有機溶媒により抽出を行い、必要により再結晶又はカラムクロマトグラフィにかけることにより回収及び/又は

- 19 -

のベンゼン核に結合する  $\text{-C-OR}_2$  基における  $\text{OR}_2$

部分と右側のベンゼン核のホルミル基に対しメタ位に存在する水素原子との間における自己縮合離脱( $\text{R}_2\text{OH}$ として)反応であり、該閉環反応は、不活性溶媒の存在下及び不在下のいずれにおいても行なうことができ、不活性溶媒を使用する場合には、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素；ニトロベンゼン；二硫化炭素、等の不活性有機溶媒を使用することができる。

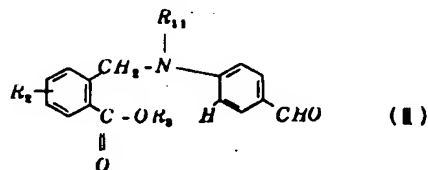
該閉環の際の温度条件は臨界的ではなく、出発物質である式(Ⅱ)の化合物の種類に応じて広範に変えることができ、室温においても閉環を行なうことができるが、一般に、加熱により閉環反応を促進させることができる。加熱する場合の加熱温度の上限は、使用する出発物質により異なり、

- 21 -

精製することができる。

上記反応において出発物質として使用する式(Ⅱ)の化合物は公知の化合物である〔例えば特公昭48-719号公報参照〕。

本発明のもう1つの態様に従えば、 $\text{R}_{11}$ が低級アルキル基を表わす場合の前記式(Ⅰ)の化合物は、一般式



式中、 $\text{R}_{11}$ は低級アルキルを表わし、

$\text{R}_2$ は水素原子、アルカリ金属又は炭化水

素基を表わし、 $\text{R}_1$ は前記の意味を有する、の化合物を閉環せしめることにより製造することができる。

式(Ⅱ)の化合物の閉環反応は、該式中の左側

- 20 -

該出発物質の分解温度までとすることができるが、しかし通常は8000以下の温度が望ましく、さらに好適には40~1500の範囲、特に70~1800の範囲の温度を使用することができる。

かかる温度条件下に閉環反応は通常1~80時間、特に2~5時間継続するのが有利である。

本発明によれば、上記式(Ⅱ)の化合物の閉環は、反応系に、例えばポリリン酸(五酸化リンとリン酸の任意の割合の混合物も含む)、ポリリン酸の有機エステル(例：ポリリン酸エチルエステルのようなポリリン酸の低級アルキルエステル)、濃硫酸、フリーデル・クラフツ型縮合剤(例：無水塩化アルミニウム、無水塩化スズ、無水塩化第二鉄、無水塩化亜鉛)等の如き縮合剤を存在させることにより著るしく促進させ得ることが判明した。ここで「フリーデル・クラフツ型縮合剤」とは、電子受容体となりうる化合物、例えば酸ハラ

- 22 -

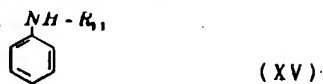
イドからハロゲン原子を引きぬいてアシルカチオンを発生させる化合物等をいう。特に、該縮合剤としてポリリン酸及びその有機エステルは上記の閉環反応促進効果が著しく、好適である。

かかる縮合剤の使用量は臨界的ではなく、使用する出発物質及び／又は縮合剤の種類等に応じて広範に変えることができ、例えば、ポリリン酸及びポリリン酸の有機エステルを用いる場合には、一般に前記式(Ⅲ)の出発物質に対して少なくともほぼ等重量、通常1.1～1.00倍重量の過剰量で使用する事ができ、他方、濃硫酸又はフリーデル・クラフツ型酸縮合剤を使用する場合には、一般に前記式(Ⅲ)の出発物質1モルに対して、少なくともほぼ1当量、通常1.1～1.0倍当量の割合で使用する事ができる。

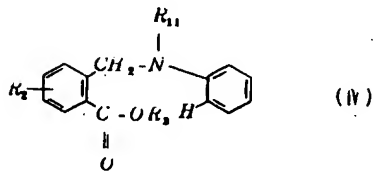
ポリリン酸、ポリリン酸エステル及び硫酸を大過剰に使用する場合には、それら縮合剤は同時に

- 2 8 -

Xはハロゲン原子を表わす、  
の安息香酸誘導体を下記式



式中、 $R_{11}$ は前記の意味を有する、  
のアニリン誘導体と反応せしめ、次いで得られる式



式中、 $R_{11}$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は前記の意味を有する、  
の化合物をウィルスマイヤー・ハーク反応に付することによつて製造することができる。

上記式(XIV)の化合物と式(XV)の化合物との反応は、一般に不活性媒体、例えば水；メタ

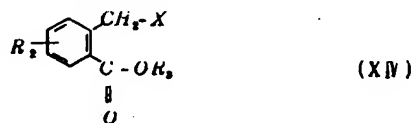
- 2 5 -

反応溶媒としての役割をも果し得る。

さらに、上記閉環反応は不活性ガス雰囲気、例えば窒素ガス、アルゴンガス中で行なうのが好ましい。

反応終了後、反応混合物からの目的生成物の回収はそれ自体公知の方法、例えば、大量の冷水又は水にあげて、析出した化合物を回収又は有機溶媒により抽出を行ない、必要により再結晶又はクロマトグラフィーにより精製する等により行なうことができる。

上記閉環反応において出発物質として使用される式(Ⅲ)の化合物は、文献未載の新規な物質であり、例えば、それ自体公知の下記式



式中、 $R_2$ 及び $R_3$ は前記の意味を有し、

- 2 4 -

ノール、エタノール、セロソルフ等のアルコール類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；エーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類；ベンゼン、トルエン、アニソール等の芳香族炭化水素類或いは上記有機溶媒と水との混合物中に行なわれる。

反応は通常室温乃至反応混合物の沸騰温度、好適には80～100℃の温度において行なわれ、反応圧力は常圧で充分であるが、必要に応じて減圧又は加圧を用いてもよい。

式(XIV)の化合物に対する式(XV)の化合物の使用量は臨界的ではなく広範に変わりうるが、一般に式(XIV)の化合物1モルに対して式(XV)の化合物を少なくとも1モル、好ましくは

- 2 6 -

1.1~2モルの割合で使用するのが適当である。

さらに上記反応は炭酸結合剤例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム等の炭酸塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ類；トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、*N*-メチルモルホリン等の有機塩基類の存在下に行なうことが有利であり、かかる炭酸結合剤は、使用する場合には、式(XIV)の化合物1モルに対して通常1~5当量の割合で使用するのが好ましい。

本反応は上記条件下に通常1~10時間で終了することかできる。

かくして、式(IV)の化合物が好収率で得られ、このものは通常の方法、例えば抽出、戸過、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー、昇華、向流分配等により、反応混合物から回収することができる。

- 27 -

チウム、ナトリウム、カリウム等が挙げられ、また炭化水素基としては炭素原子数25個まで、特に20個までのものが好ましく、例えば、メチル、エチル、*n*-もしくは*iso*-プロピル、*n*-、*iso*-、*sec*-もしくは*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*iso*-アミル、*n*-オクチルなどのアルキル基；フェニル、トルイル、キシリルなどのアリール基；ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチルなどのアラールキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基が挙げられ、中でも置換アルキル基が最も適している。

しかし、式(III)の化合物の代換例を掲げれば次のとおりである。

*N*-メチル-*N*-(2-カルボキシベンジル)-4-ホルミルアニリン、  
*N*-メチル-*N*-(2-メトキシカルボニルベンジル)-4-ホルミルアニリン、

- 28 -

或いはそのまま、次の反応における出発物質として使用してもよい。

得られる式(IV)の化合物は次いでウィルスマイヤー・ハーク反応に供される。

上記式(IV)の化合物に対するウィルスマイヤー・ハーク反応は、前記式(II)の化合物のホルミル化について前述したと同様の条件下に行なうことができ、それによつて式(IV)の化合物からベンゼン核にホルミル基が導入された式(III)の化合物が得られる。この化合物は反応混合物からそれ自体公知の方法で行なうことができ、例えば、水にあげて、析出した化合物を戸取または有機溶媒により抽出を行い、必要により再結晶又はクロマトグラフィーにより回収及び/又は精製することができる。

前記式(III)、(IV)及び(XIV)において、基R<sub>1</sub>により表わされるアルカリ金属としてはリ

- 28 -

*N*-メチル-*N*-(2-エトキシカルボニルベンジル)-4-ホルミルアニリン、

*N*-メチル-*N*-(2-カルボキシ-4-クロロベンジル)-4-ホルミルアニリン、

*N*-メチル-*N*-(2-カルボキシ-4-プロモベンジル)-4-ホルミルアニリン、

*N*-エチル-*N*-(2-カルボキシベンジル)-4-ホルミルアニリン、

*N*-エチル-*N*-(2-エトキシカルボニルベンジル)-4-ホルミルアニリン、

*N*-*n*-プロピル-*N*-(2-カルボキシベンジル)-4-ホルミルアニリン、

*N*-*n*-プロピル-*N*-(2-エトキシカルボニルベンジル)-4-ホルミルアニリン、

*N*-メチル-*N*-(2-カルボキシ-6-クロロベンジル)-4-ホルミルアニリン、

*N*-メチル-*N*-(2-カルボキシ-8-クロ

- 80 -

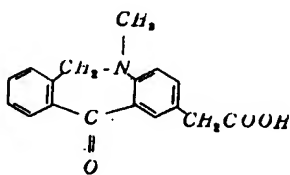
ロベンジル) - 4 - ホルミルアニリン、  
*N* - メチル - *N* - ( 2 - カルボキシ - 5 - クロ  
 ロベンジル ) - 4 - ホルミルアニリン、  
*N* - メチル - *N* - ( 2 - カルボキシベンジル )  
 - 4 - ホルミルアニリン・ジナトリウム塩、  
*N* - エチル - *N* - ( 2 - カルボキシベンジル )  
 - 4 - ホルミルアニリン・ジナトリウム塩、  
*N* - *n* - プロピル - *N* - ( 2 - カルボキシベン  
 ジル ) - 4 - ホルミルアニリン・ジナトリウム、  
 など。

本発明により提供される前配式 ( I ) の 2 - ホ  
 ルミル - 5 , 6 - ジヒドロベンズ [ *b* , *e* ] ア  
 セビン誘導体は、優れた鎮痛及び／又は抗炎症作  
 用を有し医薬として有用な新規化合物として本発  
 明者らが先に提案した下配式

- 81 -

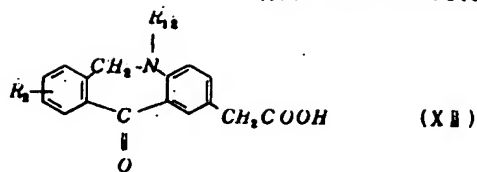
のいずれもかなりひどい消化器障害を伴うのに対  
 して、上配式 ( VII ) の化合物は消化器障害が非常  
 に微弱であるという、治療的に顕著な利点を有  
 している。

上配式 ( VII ) の化合物が優れた鎮痛作用及び抗  
 炎症作用を有すること、並びに極めて微弱な消化  
 器障害誘発作用しかもたないことは、活性化合物  
 として、下配式



の 5 , 6 - ジヒドロ - 5 - メチル - 11 - オキシ  
 ジベンズ [ *b* , *e* ] アセビン - 2 - 酢酸 [ 以下化  
 合物 " A " と呼ぶ ]、下配式

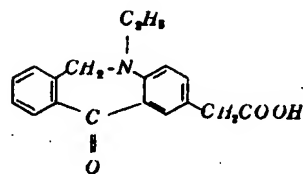
- 88 -



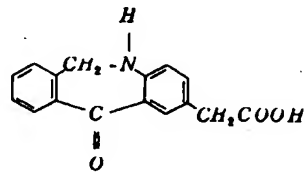
式中、*R*<sub>1</sub> は水素原子又は低級アルキル基  
 を表わし、*R*<sub>2</sub> は前記の意味を有する、  
 の化合物又はその塩もしくはエステル ( 特願昭 5  
 2 - 8 6 0 6 5 号、特願昭 5 2 - 1 0 8 7 4 4 号、  
 特願昭 5 8 - 2 5 9 4 9 号、特願昭 5 8 - 2 5 9  
 5 0 号及び特願昭 5 8 - 2 7 1 7 4 号参照 ) の合  
 成中間体として非常に重要な化合物である。

上配式 ( X II ) の化合物は、現在鎮痛抗炎症剤  
 として臨床医学上標準的なものとして認められて  
 いるフェニルブタゾンよりも優れた鎮痛及び／又  
 は抗炎症作用を有しており、しかもその上、従来  
 から実用に供されているアスピリン、フェニルブ  
 タゾン、インドメタシン等の公知の鎮痛抗炎症剤

- 82 -



の 5 , 6 - ジヒドロ - 5 - エチル - 11 - オキシ  
 ジベンズ [ *b* , *e* ] アセビン - 2 - 酢酸 [ 以下化  
 合物 " B " と呼ぶ ] 及び下配式



の 5 , 6 - ジヒドロ - 11 - オキシジベンズ [ *b* ,  
*e* ] アセビン - 2 - 酢酸 [ 以下化合物 " C " と呼  
 ぶ ] を用いて行なつた以下の動物実験により立証  
 することができる。

#### ( 1 ) 鎮痛作用

体重 1 8 ~ 2 2 9 の *ddY* 系雄性マウスを 1 群

- 84 -

表 1

化合物	$ED_{50}$ mg/kg p.o.
A	9.0 (4.1~19.8)
B	15.9 (6.4~88.8)
C	7.1 (3.6~14.1)
フェニル ブタゾン	180.0 (81.8~206.7)

( )内の数字は95%信頼限界を示す。

## (2) 抗炎症作用

24時間絶食した体重120~150gのウィスター (Wistar) 系雄性ラットを一群5匹として用い、各群の左足容積を容量差計 (Ugo Basile 社製) により測定した後、同左足皮下に、注射用蒸留水に1%の濃度で溶解したカラゲニン溶液を注射した。1時間後に、被検薬を前述の鎮痛作用試験で用いたと同じ溶媒に分散した懸濁液

10匹として用い、先ず、被検薬を各投与量に応じて経口投与する。経口投与は被検薬を溶媒 (0.5%カルボキシメチルセルロース及び2.0%ツイン80を溶解した水溶液) に分散させ、その懸濁液をゾンデにより投与した。被検薬投与1時間後に0.6%酢酸を腹腔内に0.1ml/10g体重の量で投与し、投与後20分間に亘つて生じるライジング (writhing) 数を測定した。溶媒投与対照群 (被検薬を除いた溶媒のみの投与群) に対する被検薬投与群の抑制率を下記式に従つて求め、その数値からリッチフィールド-ウィルコックスン (Litchfield-Wilcoxon) 法に従つて  $ED_{50}$  値を算出した。被検薬の各々の  $ED_{50}$  値を下記表1に示す。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{\left( \frac{\text{溶媒投与対照群の平均ライジング数}}{\text{平均ライジング数}} \right) - \left( \frac{\text{被検薬投与群の平均ライジング数}}{\text{平均ライジング数}} \right)}{\left( \frac{\text{溶媒投与対照群の平均ライジング数}}{\text{平均ライジング数}} \right)} \times 100$$

- 85 -

を経口投与し、それから更に8時間後に再び左足容積を測定した。各群の個々の左足の増加容積 (浮腫容積) を求め、溶媒投与対照群 (この群は10匹用いた) の平均増加容積に対する被検薬投与群の浮腫抑制率を下記式により算出し、各群の平均を求めた。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{\left( \frac{\text{溶媒投与対照群の平均増加容積}}{\text{平均増加容積}} \right) - \left( \frac{\text{被検薬投与群の個々の増加容積}}{\text{平均増加容積}} \right)}{\left( \frac{\text{溶媒投与対照群の平均増加容積}}{\text{平均増加容積}} \right)} \times 100$$

各化合物の浮腫抑制率を下記表2に示す。

表 2

化合物	投与量 (mg/kg) p.o.	抑制率 (平均値±標準偏差)
A	10	28.5±28
	30	30.7±44
	90	43.9±66
B	10	20.2±66
	30	25.6±58
	90	35.1±82
C	10	37.1±36
	30	44.1±64
	90	48.8±72
フェニル ブタゾン	30	20.7±24
	90	34.2±58

- 88 -

- 87 -

## (8.) 胃障害作用

24時間絶食した体重120~150gのウィスター系雌性ラットを用い、被検薬を前記の抗炎症作用試験におけると同様の方法で経口投与し、4時間後にエーテルで殺した後胃を摘出し、粘膜出血及び粘膜下損傷を示した動物の数をかぞえ、使用した動物数に対する割合として算出した。その結果を下記表8に示す。

表 8

化合物	用量 mg/kg p.o.	胃障害を示した動物数/使用した動物数	
		粘膜出血	粘膜下損傷
溶媒のみ	—	2/82 (6.3)	8/82 (9.4)
A	80	2/16 (12.5)	2/16 (12.5)
	90	2/16 (12.5)	1/16 (6.3)
	270	1/16 (8.8)	0/12 (0)
B	90	0/5 (0)	0/5 (0)
C	270	1/10 (10)	0/10 (0)
フェニル フタゾン	80	2/28 (8.9)	1/28 (4.8)
	90	18/84 (88.2)	17/84 (50)
	270	9/19 (47.4)	12/19 (63.2)

- 40 -

- 89 -

さらに、前記式(XII)の化合物は毒性が少なく、例えばSD系雌性ラット(雄:130~150g、雌:120~140g)を一群8匹とし、被検薬を2%ツイン80を溶解した生理食塩液に分散させて、各投与量でゾンデにより経口投与し、2週間観察した。その結果及び算出されたLD<sub>50</sub>値は次の通りである。

化合物AのLD<sub>50</sub>: (♂) 840 mg/kg

(♀) 910 mg/kg

化合物Aの最小致死量: (♂) 720 mg/kg

(♀) 864 mg/kg

化合物BのLD<sub>50</sub>: (♂) 768 mg/kg

(♀) 827 mg/kg

化合物Bの最小致死量: (♂) 720 mg/kg

(♀) 720 mg/kg

化合物CのLD<sub>50</sub>: (♂) 810 mg/kg

(♀) 840 mg/kg

- 41 -

化合物Cの最小致死量: (♂) 720 mg/kg

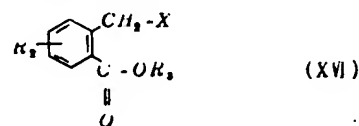
(♀) 720 mg/kg

フェニルフタゾンの: (♂) 847 mg/kg  
最小致死量

(♀) 289 mg/kg

かくして、前記式(XII)の化合物は鎮痛及び/又は抗炎症作用を有する薬剤として、人間その他の温血動物に対する治療、措置のために、経口又は非経口投与(例えば、筋注、皮下投与、局所投与など)することができる。

本発明者らが先に提案した式(XII)の化合物の製造方法は、例えば下記式



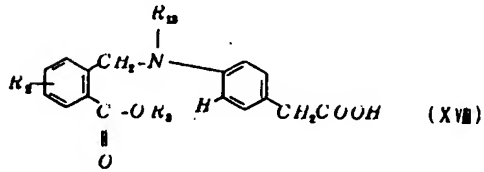
式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びXは前記の意味を有する、

の安息香酸誘導体と下記式

- 42 -



式中、 $R_{12}$ は低級アルキル基を換わす、  
のアニリン誘導体との反応により得られる下記式



式中、 $R_{11}$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ は前記の意味を  
有する、  
の化合物を、式(III)の化合物の閉環反応につい  
て前述したとはほぼ同様の条件下に閉環せしめて、  
前記式(XII)の化合物を生成せしめることから  
成るものであつた。

ところが、4-位(アミノ基  $R_{12}$  に対して  
-N-

- 4 8 -

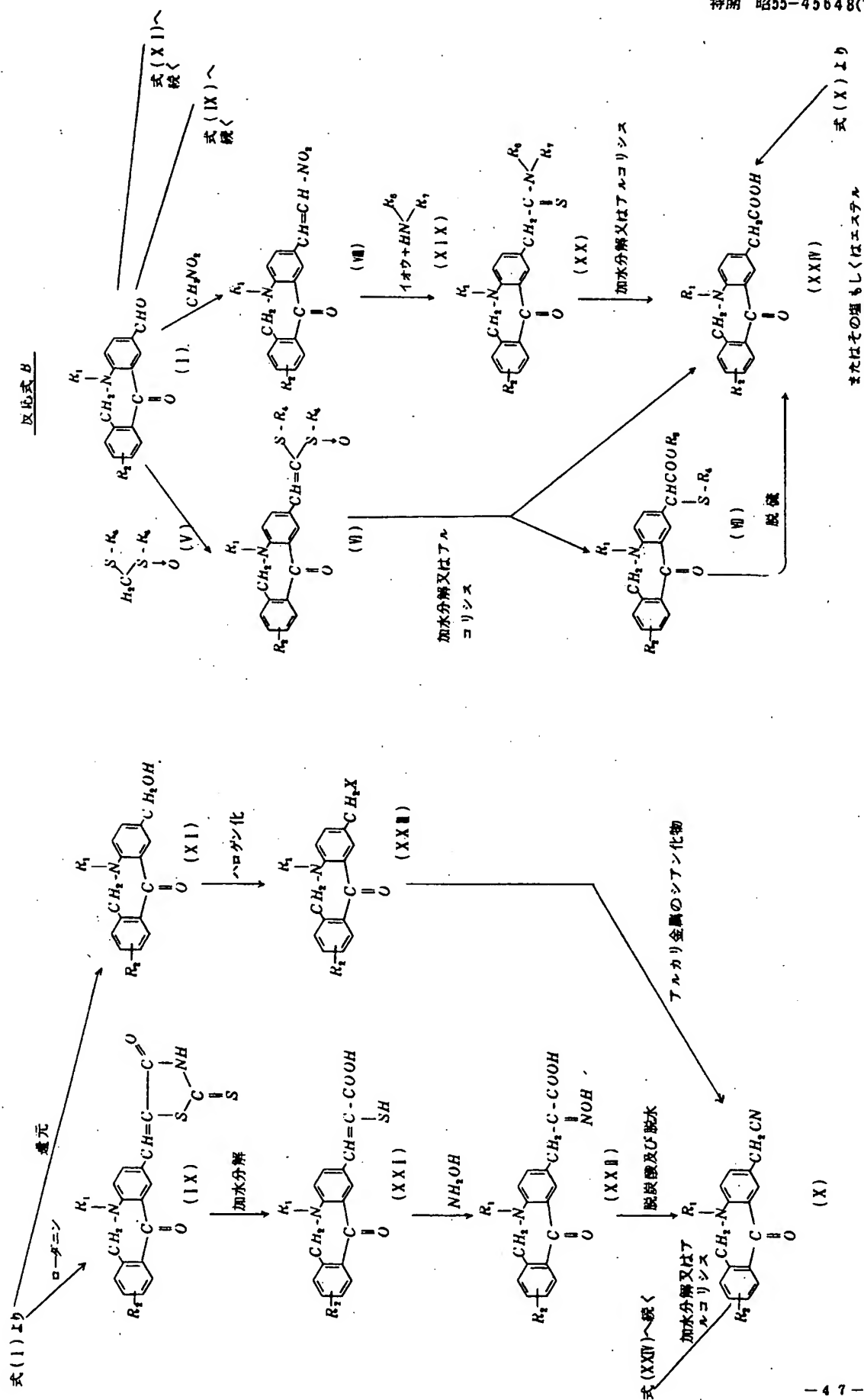
パラ位)に酢酸基  $-CH_2COOH$  を有する式(XVII)  
の化合物の閉環反応は溶解性が悪く高価なポリリ  
ン酸を多量に必要とし収率は左程高くはないのに  
対して、本発明において、4-位に活性なホルミ  
ル基を有する対応する化合物〔すなわち前記式  
(I)の化合物〕の場合には、全く予想外にも少  
量のポリリン酸で、閉環反応がほぼ定量的という  
非常に高い収率で進行して、前記式(III)の化合  
物を生じ、しかも、式(II)の化合物は以下に説  
明する如く、極めて容易に高収率で前記式(XII)  
の有用化合物に変えることができることが見い出  
された。

従つて、本発明により提供される式(I)の化  
合物は、薬剤として有用な式(XII)の化合物の  
重要な合成中間体である。

本発明に従えば式(XII)の化合物は、本発明  
の式(I)の化合物から、下記反応式に要約する

- 4 4 -

方法により製造することができる。



上記式中、 $R_1$ 、及び  $R_2$  は前記の意味を有し、

$R_1$  は低級アルキル基を表わし、

$R_2$  はエステル残基を表わし、

$R_1$ 、及び  $R_2$  はそれぞれ独立に水素原子又は置換基を有していてもよい一面の炭化水素基を表わすか、或いは  $R_1$  と  $R_2$  とは一緒になつて鎖中に酸素原子、イオウ原子又は窒素原子を含有していてもよい低級アルキレン基を表わす。

上記反応式 A において、式 (I) の化合物と式 (V) のジアルキルチオメチルスルホキシド、例えばジメチルチオメチルスルホキシドとの反応は、溶媒の不在下に過剰の式 (V) の化合物を用いて、或いは不活性溶媒例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、

- 48 -

れ、次いで該式 (VI) の化合物は加水分解又はアルコールシスに付される。

式 (VI) の化合物の加水分解は、水混和性有機溶媒例えばメタノール、エタノール、セロソルブの如きアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンの如きケトン類、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサンの如きエーテル類、ジメチルスルホキシドなどの存在又は不在下に、酸水溶液を用いて、或いは酸触媒例えば濃硫酸、塩化水素ガス、リン酸などの存在下における水性アルコール類を用いて行なうことができる。

該加水分解に際して使用し得る酸としては、塩酸、硫酸、 $p$ -トルエンスルホン酸、リン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。

これら酸は、式 (VI) の化合物 1 モルに対して通常少なくとも 5 当量、好ましくは 10 ~ 50 当量の割合で使用し得る。

- 50 -

特開 昭55-45648(14)

メタノール、エタノール、メチルセロソルブ等の中にて、塩基性縮合剤の存在下に行なうことができる。用いうる塩基性縮合剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリトン B、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、強塩基性イオン交換樹脂等が挙げられ、これら縮合剤は式 (I) の化合物 1 モル当たり少なくとも 0.1 当量、好ましくは約 1 ~ 約 2 当量の割合で使用するのが有利である。

また、式 (I) の化合物と式 (V) の化合物との脱水縮合反応の際の温度条件は臨界的ではなく、該反応は室温又はそれ以下の比較的穏和な条件下でも充分に進行するが、一般には昇温下に行なうのが好ましく、通常、約 60 ° から反応混合物の還流温度までの間の温度が有利に使用される。

かかる条件下に通常約 0.5 ~ 5 時間で、上記式 (VI) の化合物がほぼ定量的に近い高収率で得ら

- 49 -

る。該加水分解は約 0 ° 乃至反応混合物の還流温度において行なうことができるが、一般に室温 ~ 50 ° の温度範囲が好適である。

また、アルコールシスに際して使用されるアルコール類としてはメタノール、エタノール、プロパノール等のアルカノールが好適である。

該アルコールシスは通常 0 ° 乃至反応混合物の還流温度、好ましくは室温 ~ 100 ° の温度において行なうことができ、アルコール類は一般に該式 (VI) の化合物 1 モルに対して少なくとも 10 モル、好ましくは 20 ~ 100 モルの範囲の過剰量で使用しうる。

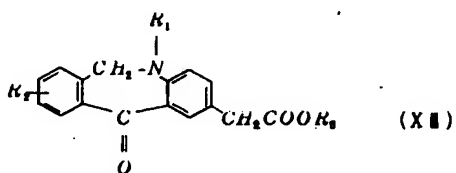
このアルコールシスは一般には前述した如き酸触媒の存在下に行なうことが有利であり、その場合酸触媒の使用量は一般に該式 (VI) の化合物 1 モルに対して 10 ~ 50 倍モル程度が好適である。

かくして、式 (VI) の化合物の酸加水分解又は

- 51 -

水の存在下でのアルコリススにより式 (X X IV) の遊離酸が高収率で得られ、また一方、式 (VI) の化合物の水の不在下でのアルコリススにより、該アルコリススに用いたアルコールに対応する式 (X X IV) の酸のエステルを生成せしめることができる。

さらに、式 (VI) の化合物の酸加水分解又は水の存在下でのアルコリススにおいて、下記式



式中、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は前記の意味を有する、

の化合物のほか、反応条件によつては下記式

- 5 2 -

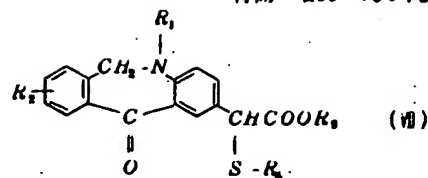
乃至加圧下 (約 8 気圧まで) の水素で常温乃至約 100°C までの温度にて処理するか、或いは活性化されたニッケル (例えばラネーニッケル、漆原ニッケルなど) と共に加熱 (例えば約 50°C 乃至反応混合物の還流温度において) 処理することにより行なうことができる。

反応終了後、反応混合物からの目的生成物の回収はそれ自体公知の方法で行なうことができ、例えば、大量の冷水又は水にあげて、析出した化合物を回収又は有機溶媒により抽出を行ない、必要により再結晶又はクロマトグラフィー等により精製することができる。

また、別の態様によれば、本発明の式 (I) の化合物はニトロメタンと反応させることにより、前記式 (VII) の化合物に変えられる。

式 (I) の化合物とニトロメタンとの反応は、溶媒の不在下に過剰量のニトロメタンを用いて、

- 5 4 -



式中、 $R_1$ 、 $R_2$  及び  $R_3$  は前記の意味を有する、

の化合物が上記式 (XIII) の化合物と共に或いは単独で生成することが判明した。

この式 (VII) の化合物は脱炭することにより、式 (X X IV) の化合物又はその塩もしくはエステルに変えることができる。この脱炭は、適当な触媒例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどの中において、式 (VII) の化合物を水素添加分解することにより行なうことができる。該水素添加分解は通常の方法に従つて、例えばパラジウム-炭素、ラネーニッケル、漆原ニッケル等の水添触媒の存在下に常圧

- 5 8 -

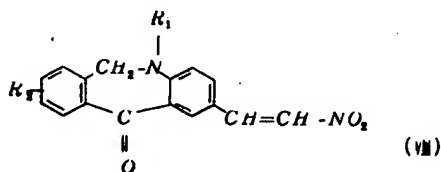
或いは不活性溶媒中、例えば酢酸、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、四塩化炭素、クロロホルムなどの中にて、塩基性縮合剤の存在下に行なうことができる。該塩基性縮合剤としては、式 (I) の化合物と式 (V) の化合物との縮合反応に関して前述したものが使用可能であり、中でも酢酸アンモニウム、メチルアミン、エチルアミン、ブチルアミン、ペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミンなどが好適に用いることができる。該塩基性縮合剤の使用量は臨界的ではないが、通常、式 (I) の化合物 1 モル当たり少なくとも 0.1 当量、好ましくは約 1 ～ 約 10 当量の割合で用いるのが適當である。

式 (I) の化合物とニトロメタンとの反応の温度条件もまた臨界的ではなく、式 (I) の化合物の種類等に応じて広範に変えることができる。該

- 5 5 -

縮合反応は室温又はそれ以下の比較的低温においても充分に進行することもあるが、一般に昇温下に行なうことが好ましく、通常約100°Cから反応混合物の還流温度までの間の温度において行なうのが適当である。

かくして、下記式



式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記の意味を有する、の化合物が高収率で得られ、次いでこのものをイオウの存在下に下記式



式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記の意味を有する、のアミン又は第一級もしくは第二級アミンで

- 56 -

ヒドロキシプロピル、メトキシエチル、エトキシエチル、2,8-ジヒドロキシプロピル、2,2-ジメチル-1,8-ジオキサラン-5-イルメチル、2,2-メチルエチル-1,8-ジオキサラン-5-イルメチル、ケタール化されていてもよい糖アルコール残基などが包含される。また、 $R_1$  と  $R_2$  とが一緒になつて鎖中に酸素原子、イオウ原子又は窒素原子を含有していてもよい低級アルキレン基を被褥す場合の基  $N(R_1)(R_2)$  の具体例には、ピロリジノ基、ピペリジノ基、モルホリノ基、4-メチルピペラジノ基、チオモルホリノ基などの5-又は6員の複素環基が包含される。

かくして、用いうる式 (XIX) の化合物としては、アミン、メチルアミン、エチルアミン、*iso*-プロピルアミン、ジベンジルアミン、フェネチルアミン、シクロペンチルアミン、モルホリ

- 58 -

処理する。

式 (XIX) において、 $R_1$  又は  $R_2$  によつて表わされる一価の炭化水素基として炭素原子数20個まで、好ましくは1~15個のものが好適であり、例えば、メチル、エチル、*n*-もしくは*iso*-プロピル、*n*-、*iso*-、*sec*-もしくは*tert*-ブチル基の如き低級アルキル基；アリル基の如き低級アルケニル；シクロペンチル、シクロヘキシル基の如き炭素原子数8~9個のシクロアルキル基；ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリチル基等のアラルキル基、などが挙げられる。これら基はさらに1個もしくはそれ以上の置換基を有することができ、かかる置換基の具体例としては、例えばヒドロキシ基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、ケタール基、アセタール基などが挙げられ、置換基を有する上記炭化水素基の具体例としては、例えばヒドロキシエチル、

- 57 -

ン、チオモルホリン等が挙げられ、中でもモルホリンが最適である。

イオウの存在下における式 (VII) の化合物と式 (XIX) の化合物との反応は、いわゆるウィルグロット・キンドラー反応に準じて行なうことができる。すなわち、式 (VII) の化合物を溶媒の不在下に或いは必要に応じて適当な不活性溶媒例えばピリジン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリンの如き第三級アミン類；ジオキサソラン、ジメトキシエタン、ジエトキシエタンの如きエーテル類等の溶媒中で、イオウの存在下に式 (XIX) のアミン又は第一級もしくは第二級アミンで処理する。

この処理は一般に加熱しながら行なうことができ、その際の加熱温度は約80°C以上好ましくは約120~約200°Cの温度とすることができる。該処理は通常大気圧下に行なうことができるが、

- 59 -

必要に応じて加圧下に行なうことができる。かかる条件下で該処理は2〜48時間で終了させることができる。

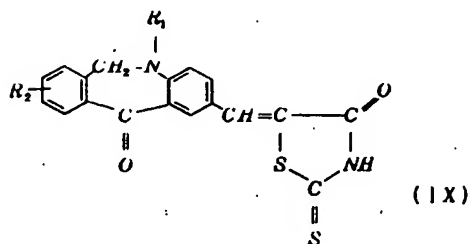
式(XIX)の化合物の使用量は臨界的ではなく、広範に変えることができるが、一般には、式(VIII)の化合物1モルに対して、少なくとも1モルの量、好適には1.5〜10モルの範囲が有利である。式(XIX)の化合物を大過剰に使用する場合にはそれ自体溶媒の役割を果たせることができる。

また、上記処理はイオウの存在下を実施し得るが、用いるイオウは単体状又は元素状のイオウであつても、或いは重合しているイオウ(ポリスルフィド)であつてもかまわない。その使用量もまた臨界的なものではないが、式(VIII)の化合物の重量を基準にして少なくとも1倍量、好ましくは1.5〜8倍量の範囲内で用いるのが有利である。

- 60 -

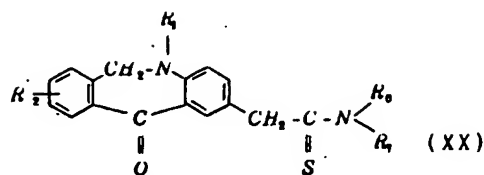
分解に対しては、アルカリ加水分解もまた有利に使用することができる。かかるアルカリ加水分解に用いるアルカリとしては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ金属又は水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムの如き炭酸アルカリ金属などが包含され、該アルカリ加水分解は前述した酸加水分解と同様の条件下に実施する。このアルカリ加水分解によつて、式(XIV)の化合物は通常塩の形態で得られる。

さらにまた別の態様によれば、式(I)の化合物はローダニンとの反応により下記式



- 62 -

特開 昭55-45648(17)  
上記処理により下記式



式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は前記の意味を有する、

を高収率で生成せしめることができる。

かくして得られる上記式(XX)の化合物は次いで加水分解又はアルコリスに付することにより、式(XXIV)の化合物又はその塩もしくはエステルに変えることができる。

式(XX)の化合物の加水分解又はアルコリスは、式(VI)の加水分解又はアルコリスに関して前述した方法で行なうことができ、かくして、式(XXIV)の化合物又はそのエステルが高収率で得られる。さらに、式(XX)の化合物の加水

- 61 -

式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は前記の意味を有する、の化合物に変えられる。

式(I)の化合物とローダニンとの反応は、例えば酢酸、プロピオン酸の如き有機酸；エタノール、プロパノールの如き低級アルコール等の不活性有機溶媒中において、塩基性縮合剤例えば酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウム、エチルアミン、メチルアミンの存在下に行なうことができる。溶媒／縮合剤の組合せとして酢酸／酢酸ナトリウムが特に効果的である。かかる縮合剤は式(I)の化合物1モル当り少なくとも1当量、好ましくは約1.1〜約5当量の割合で使用するのが有利である。

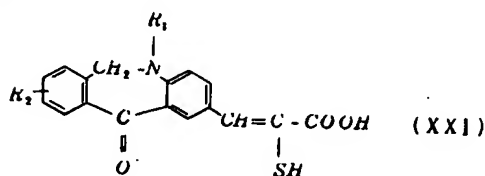
また、式(I)の化合物とローダニンとの脱水縮合反応の際の温度条件は臨界的ではなく、該反応は室温又はそれ以下の比較的穏和な条件下でも充分に進行するが、一般には昇温下に行なうのが

- 68 -

好ましく、通常、約80℃から反応混合物の遊流温度までの間の温度が有利に使用される。

かかる条件下に通常約2～5時間で、上配式(IX)の化合物がほぼ定量的に近い高収率で得られ、次いで該式(IX)の化合物は加水分解に付される。

式(IX)の化合物の加水分解は、式(XX)の化合物のアルカリ加水分解について前述したと同様の条件下に実施することができ、かくして下配式



式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記の意味を有する、の化合物が得られる。この式(XXI)の化合物はヒドロキシルアミン( $NH_2OH$ )と反応させるこ

- 64 -

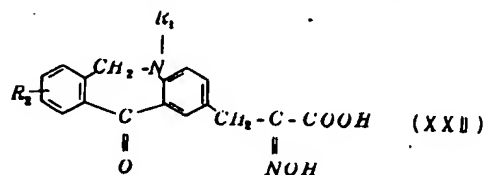
されるものではないが、一般には式(XXI)の化合物1モルに対して少なくとも1.1モル、好ましくは約1.5～約5モルを使用するのが適当である。

かくして得られる上配式(XXII)の化合物は次いで脱炭酸及び脱水する。該脱炭酸および脱水は式(XXII)の化合物を好ましくは適当な脱炭酸-脱水剤をかねた担体例えば無水酢酸、チオニルクロリド、オキシ塩化リン等の中で、該式(XXII)の化合物を加熱することにより行なうことができる。該加熱温度は厳密に制限されるものではないが、一般に約100℃乃至反応混合物の遊流温度の温度が使用できる。この加熱は炭酸ガスの放出が終了するまで、通常約0.5～約5時間行なうことができる。また、該脱炭酸-脱水剤の使用量は臨界的ではなく、広範に変えることができるが、通常式(XXII)の化合物1モル当り2～

- 66 -

特開 昭55-45648(18)

とによつて前配式(XXII)のヒドロキシムに変える。式(XXI)の化合物とヒドロキシルアミンとの反応は、アルカリ性媒体中において、式(XXI)の化合物にヒドロキシルアミン塩酸塩水溶液を滴下することにより行なうことができ、得られる反応混合物を酸性にすると下配式



式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記の意味を有する、の化合物が固体の形で得られる。

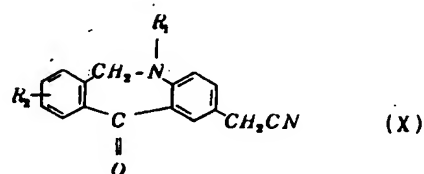
該ヒドロキシルアミンとの反応は通常室温で充分に進行するが、必要に応じて約70℃乃至反応混合物の遊流温度に加熱しながら反応を行なつてもよい。

また、ヒドロキシルアミンの使用量は特に制限

- 65 -

10当量が有利である。

これにより下配式



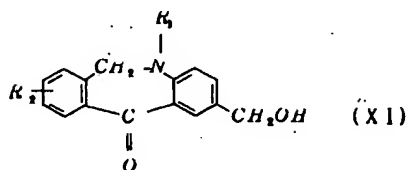
式中、 $R_1$  及び  $R_2$  は前記の意味を有する、の化合物が得られ、この化合物を加水分解又はアルコールシスすれば、前配式(XXIV)の目的化合物又はその塩もしくはエステルが得られる。この加水分解又はアルコールシスは、式(VI)又は(X)の化合物の加水分解又はアルコールシスについて前述したと同様の条件下に実施することができる。

式(I)の化合物を式(XXIV)の化合物に変えるためのさらに別の態様によれば、式(I)の化合物が先ず還元される。この還元は適当な不活

- 67 -

性溶媒例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド等の中で、式(1)の化合物をそれ自体公知の方法に従つて行なうことができる。例えば、還元は、パラジウム-炭素、パラジウムアスベスト、藤原ニッケル、ラネイニッケル、等の水素添加触媒およびトリエチルアミンのごとき有機塩基の存在下に、常圧乃至約8気圧までの加圧下の水系で、常温乃至50°C間の温度にて処理することにより行なうことができる。

かくして、下記式



式中、 $R_1$ 、及び $R_2$ は前記の意味を有する化合物が生成し、次いでこの化合物はハロゲン

- 68 -

低温においても充分に行なうことができるが、必要に応じて、反応混合物の還流温度までの温度の加熱下に反応を行なつてもよい。

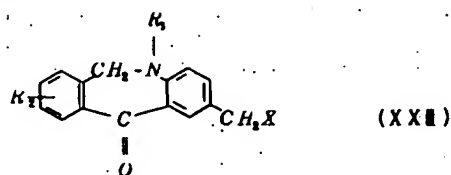
また、用いるハロゲン化剤の量は臨界的ではなく、ハロゲン化剤の種類等に応じて広範に変えることができるが、一般には、該式(X1)の化合物1モル当り少なくとも1当量、好ましくは2~10当量の割合で使用するのが有利である。

得られる式(X1)の化合物は次いでアルカリ金属のシアン化物例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどと反応せしめる。この反応は好ましくは極性溶媒例えば水、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン等の中で、室温乃至反応混合物の還流温度、より好ましくは約60°C乃至反応混合物の還流温度間の温度において有利に行なうことができる。

該シアン化物の使用量は臨界的ではないが、適

- 70 -

化剤と反応せしめることにより下記式



式中、 $R_1$ 、及び $R_2$ は前記の意味を有し、

$X$ はハロゲン原子を表わす、

の化合物とすることができる。

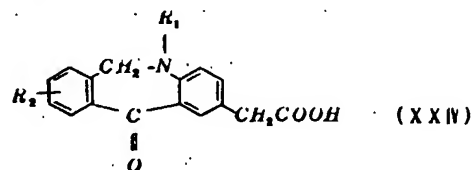
式(X1)の化合物のハロゲン化は、溶媒の不在下又は適当な不活性溶媒例えば四塩化炭素、クロロホルム、ジクロルメタンの如きハロゲン化炭化水素；ベンゼン、トルエンの如き芳香族炭化水素等の中で、常法に従い、例えば塩酸、チオニルクロリド、チオニルブロミド、オキシ塩化リンなどのハロゲン化剤で処理することにより行なうことができる。該ハロゲン化反応の温度は特に制限されるものではなく、約-80°C乃至室温程度の

- 69 -

常式(XXIII)の化合物1モル当り少なくとも1当量、好ましくは1.1~2当量の割合で使用するのが望ましい。

かくして、前記式(X)の化合物が得られるがこの化合物は前述した如くして加水分解又はアルコールシスに付することにより、式(XXIV)の化合物またはその塩もしくはエステルを得ることができる。

以上に述べた方法により、本発明により提供される前記式(1)の化合物から下記

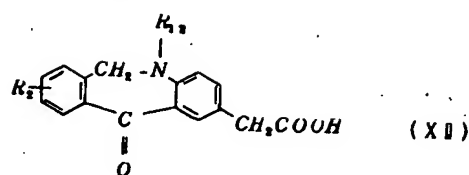


式中、 $R_1$ 、及び $R_2$ は前記の意味を有する化合物又はその塩もしくはエステルが得られる。

上記式(XXIV)において $R_3$ がアラルキル基

- 71 -

物から、下記式

式中、 $\text{R}_1$ は水素原子又は低級アルキル基を表わし、 $\text{H}$ は前記の意味を有する、

の化合物又はその塩もしくはエステルが、工業的に非常に有利に得られる。なお、式(XII)の化合物としては例えば下記のを例示することができる。

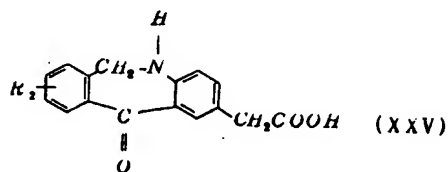
5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b*, *e*]アゼピン-2-酢酸、

5-エチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b*, *e*]アゼピン-2-酢酸、

11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b*, *e*]アゼピン-2-酢酸など。

- 7 8 -

例えばベンジル基を抜く場合の化合物は、例えばそれ自体公知の方法で還元することにより離脱せしめることができる。例えば、式(XIV)の化合物を適当な不活性溶媒テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン中において、パラジウム-炭素、ラネイニッケル等の如き水系添加剤の存在下に、常圧乃至約8気圧までの加圧下の水系を用い、室温乃至約50°C間の温度にて水系添加剤を行なうことによつて達成され、かくして下記式

式中、 $\text{R}_2$ は前記の意味を有する、

の化合物が得られる。

かくして、本発明によれば前記式(1)の化合

- 7 2 -

これら化合物の塩としては例えばナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等が包含され、またエステルとしては例えばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、ベンジルエステル、フェニルエステル、2-エトキシエチルエステル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-メチルエステル等が例示される。

次に実施例を挙げて本発明をさらに説明する。

## 実施例 1

2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アゼピンの合成  
 $N$ -メチル- $N$ -(2-カルボキシベンジル)-4-ホルミルアニリンの88%とポリリン酸660%との混合物を90°Cにて2時間加熱攪拌し、反応終了後水中に注入し、析出する結晶を回収し、クロロホルムに溶解濃縮後、ベンゼン-クロ

- 7 4 -

ロホルムより再結晶すると、黄色プリズム晶として2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキソベンズ[*b*, *e*]アゼピン27.5%が得られた。

融点: 166~168°C

IR ( $\nu_{\text{max}}$  KBr): 1675, 1665, 1680, 1600, 1580  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ ): 9.82, 1H, 一重線;

8.70, 1H, 二重線; 7.5, 5H, 多重

線; 6.90, 1H, 二重線; 4.84, 2H,

一重線; 3.86, 3H, 一重線。

原料である $N$ -メチル- $N$ -(2-カルボキシベンジル)-4-ホルミルアニリンは以下の如くして合成した。

$N$ -メチルアニリン54%、炭酸水系ナトリウム60%及び水200mlの混合物を油浴上90°Cに加熱し、攪拌下に2-プロモメチル安息香酸エ

- 7 5 -

テル 120 g を徐々に滴下し、更に 90°C で 2 時間攪拌を続ける。反応終了後冷却し、ベンゼンで抽出し、ベンゼン層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。

溶媒を留去後、残渣を真空蒸留に付すると、微黄色油状物として 105 g の *N*-メチル-*N*-(2-エトキシカルボニルベンジル)アニリンが得られた。

沸点: 0.5 torr: 155~160°C

IR (NaCl-film): 1720, 1600,

1500, 1248, 1075 cm<sup>-1</sup>

NMR ( $\delta_{CDCl_3}^{ppm}$ ): 7.95, 1H, 多重線;

7.8, 5H, 多重線; 6.6, 8H, 多重線;

4.88, 2H, 一重線; 4.82, 2H, 四

重線; 3.02, 8H, 一重線; 1.86, 8

H, 一重線。

かくして得られた上記油状の *N*-メチル-*N*-

- 76 -

二重線; 7.4, 8H, 多重線; 6.67, 2

H, 二重線; 5.05, 2H, 一重線; 4.8

6, 2H, 四重線; 3.16, 8H, 一重線;

1.40, 8H, 三重線。

かくして得られた上記油状の *N*-メチル-*N*-(2-エトキシカルボニルベンジル)-4-ホルミルアニリンの 110 g をメタノール 800 ml、20% 水酸化ナトリウム水溶液 110 ml に溶解し、80 分加熱攪拌する。メタノールを留去濃縮後水 800 ml を加え、減圧 55 mm を加えて反応液を酸性とし、析出した結晶をジクロルメタンで抽出する。

その有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を濃縮する。残渣をベンゼンより再結晶すると、希釈白色結晶の *N*-メチル-*N*-(2-カルボキシベンジル)-4-ホルミルアニリン 88 g が得られた。

- 78 -

特開 昭55-45648(21)

(2-エトキシカルボニルベンジル)アニリン

100 g とジメチルホルムアミド 100 g との混液をジメチルホルムアミド 108 g とホスホリルクロリド (POCl<sub>3</sub>) 68 g との混液の中に冷却下滴下する。

滴下終了後、約 1 時間 100°C に加熱し、反応液を室温に冷却した後ベンゼン-水の中へ注ぎ、約 2 時間そのまま攪拌後、有機相を分離し、水洗した後無水硫酸マグネシウム上乾燥し、溶媒を留去濃縮すると 115.5 g の *N*-メチル-*N*-(2-エトキシカルボニルベンジル)-4-ホルミルアニリンが油状物として得られた。

IR (KBr-film): 1710, 1680, 1

590, 1580, 1890, 1260,

1170 cm<sup>-1</sup>

NMR ( $\delta_{CDCl_3}^{ppm}$ ): 9.70, 1H, 一重線;

8.02, 1H, 多重線; 7.65, 2H,

- 77 -

融点: 150~152°C

IR ( $\nu_{max}^{KBr}$ ): 2900, 2600, 1708,

1680, 1580, 1550, 1580

cm<sup>-1</sup>

NMR ( $\delta_{CDCl_3}^{ppm}$ ): 11.15, 1H, 一重線;

9.67, 1H, 一重線; 8.16, 1H, 多

重線; 7.65, 2H, 二重線; 7.40, 2

H, 多重線; 7.12, 1H, 多重線; 6.6

8, 2H, 二重線; 5.08, 2H, 一重線;

3.17, 8H, 一重線。

## 実施例 2

2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキシジベンズ[*b*,*e*]アセビンの合成

5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキシジベンズ[*b*,*e*]アセビンの 2.8 g をジメチルホルムアミド 6.0 ml とホスホリルクロリド 2.0 g

- 79 -

## の合成

5, 6-ジヒドロ-5-ベンジル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アセビンの3.0gをジメチルホルムアミド7.0gとホスホリルクロリド1.7gとの混合液に加えて溶解した後、90~100°Cで1時間加熱攪拌し、反応液を室温に冷却してからベンゼン-水の中へ注ぎ、約2時間攪拌後、ベンゼン層を分取、水洗後硫酸マグネシウム上に乾燥を行い、溶媒を留去した後、残渣をシクロヘキサン-ヘキサンより再結晶すると、融点173.5~175.0を示す淡黄色針状品の2-ホルミル-5, 6-ジヒドロ-5-ベンジル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アセビンが2.8g得られた。

IR ( $\sqrt{\text{max}}_{\text{KBr}}$ ): 1675, 1685, 1585, 1508, 1185, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\delta_{\text{ppm}}$ ): 9.84, 1H, 一重線;

— 81 —

との混合液に加え、約1時間100°Cに加熱した後、反応液を室温に冷却し、クロロホルム-水の中へ注ぎ、約2時間そのまま攪拌して有機層を分離し、水洗後硫酸マグネシウム上に乾燥し、溶媒を留去して残留する結晶をベンゼンより再結晶すると、融点166~168°Cの2-ホルミル-5, 6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アセビンが2.1g得られた。

IR ( $\sqrt{\text{max}}_{\text{KBr}}$ ): 1675, 1665 (肩), 1680, 1600, 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\delta_{\text{ppm}}$ ): 9.82, 1H, 一重線;

8.70, 1H, 二重線; 7.5, 5H, 多重

線; 6.90, 1H, 二重線; 4.84, 2H,

一重線; 3.36, 8H, 一重線。

## 実施例 8

2-ホルミル-5, 6-ジヒドロ-5-ベンジル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アセビン

— 80 —

8.76, 1H, 二重線; 7.8, 1.0H, 多

重線; 6.92, 1H, 二重線; 4.84, 2

H, 一重線; 4.40, 2H, 一重線。

原料である5, 6-ジヒドロ-5-ベンジル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アセビンは以下の如くして合成した。

5, 6-ジヒドロ-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アセビン(12.54g)を50%水素化ナトリウム(3.45g)及びジメチルスルホキシド(60ml)の混合液に、氷冷下攪拌しながら少量ずつ加える。80分間攪拌後塩化ベンジル(7.92g)を滴下する。更に80分間室温で攪拌し、反応液を水中に注入する。酢酸エチルで抽出し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をベンゼン-石油エーテルより再結晶して5, 6-ジヒドロ-5-ベンジル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アセビン(15.2g)

— 82 —

を得る。融点: 124-125.5°C。

## 実施例 4

5-メチル-11-オキソ-5, 6-ジヒドロジベンズ[*b*, *e*]アセビン-2-酢酸の合成  
(a) 2-ホルミル-5, 6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキソジベンズ[*b*, *e*]アセビンの8.0gと2-チオキノ-4-チアゾリジノン(一般名: ローダニン)2.0gとを、氷酢酸500mlに加熱溶解した後酢酸ナトリウム4.0gを加え4時間加熱攪拌後反応液を冷却し、析出した結晶をろ取し、酢酸で洗浄後ジメチルホルムアミド-ベンゼンより再結晶すると橙色結晶、融点259.5~268°Cを示す2-チオキノ-5-(5-メチル-11-オキソ-5, 6-ジヒドロジベンズ[*b*, *e*]アセビン-2-イリデン)-4-チアゾリジノンが8.5g得られた。

IR ( $\sqrt{\text{max}}_{\text{KBr}}$ ): 8150, 8040, 2850,

— 83 —

1685, 1685, 1565, 1510,

1405, 1182  $\text{cm}^{-1}$ . $NMR (\delta_{LMSO-d_6}^{ppm})$ : 8.27, 1H, 二重線;

7.5, 6H, 多重線; 7.10, 1H, 二重

線; 4.42, 2H, 一重線; 3.85, 8H,

一重線.

(b) 2-チオキノ-5-(5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロジベンズ[b,e]アゼピン-2-イリデン)-4-チアゾリジノンの80gを水200ml、水酸化ナトリウム20gのアルカリ水溶液中1時間加熱攪拌した後、不溶物を分別し、母液を冷時塩酸性にすると結晶が析出した。この析出結晶を回収し、風乾後テトラヒドロフラン-ベンゼンより再結晶すると、融点175~178°Cを示す黄色結晶の2-チオクト-8-(5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロジベンズ[b,e]アゼピン-2-イル)ピ

-84-

洗後乾燥して、融点118.5~120°C(分解)を示す2-オキシイミノ-8-(5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロジベンズ[b,e]アゼピン-2-イル)ピルビン酸の20gを得た。

$IR (\sqrt{\frac{max}{KBr}})$ : 2900~2400 (broad), 1715, 1620, 1600, 1505, 1410  $\text{cm}^{-1}$ .

$NMR (\delta_{LMSO-d_6}^{ppm})$ : 12.2, 1H, 一重線; 7.90, 1H, 二重線; 7.4, 5H, 多重線; 6.86, 1H, 二重線; 4.28, 2H, 一重線; 3.75, 2H, 一重線; 3.18, 8H, 一重線.

(d) 2-オキシイミノ-8-(5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロジベンズ[b,e]アゼピン-2-イル)ピルビン酸の20gを無水酢酸100mlに加えると、直ちに発泡し、炭酸ガスの発生が起る。その後約8時間加熱還流後、

-86-

ルビン酸が22g得られた。

$IR (\sqrt{\frac{max}{KBr}})$ : 2900~2500, 1705, 1670, 1680, 1510, 1405, 1180  $\text{cm}^{-1}$ .

$NMR (\delta_{LMSO-d_6}^{ppm})$ : 8.42, 1H, 二重線; 8.08, 1H, 多重線; 7.77, 1H, 一重線; 7.4, 4H, 多重線; 6.95, 1H, 二重線; 4.88, 2H, 一重線; 3.80, 8H, 一重線.

(c) 2-チオクト-8-(5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロジベンズ[b,e]アゼピン-2-イル)ピルビン酸の22gを水800ml、水酸化ナトリウム25gのアルカリ水溶液に溶解し、加熱攪拌した液にヒドロキシルアミン塩酸塩の25gを溶解した水溶液を加え、1時間加熱攪拌後反応液を母液を冷時塩酸で酸性とし、析出した結晶を回収する。これを水

-85-

無水酢酸を減圧留去し、残渣をクロロホルムに溶解する。このクロロホルム液水素化炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を留去し濃縮した残渣にエーテルを加え結晶化後、さらにクロロホルム-ヘキサンで再結晶して融点119.5~122°Cを示す黄色プリズム晶の5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロジベンズ[b,e]アゼピン-2-アセトニトリルの12gを得た。

$IR (\sqrt{\frac{max}{KBr}})$ : 2240, 1625, 1608, 1508, 1410, 1285  $\text{cm}^{-1}$ .

$NMR (\delta_{CDCl_3}^{ppm})$ : 8.17, 1H, 二重線; 7.4, 5H, 多重線; 6.86, 1H, 二重線; 4.22, 2H, 一重線; 3.66, 2H, 一重線; 3.28, 8H, 一重線.

(e) 5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロジベンズ[b,e]アゼピン-2-アセト

-87-

ニトリル 10 g をエタノール 100 ml、水酸化ナトリウム 8 g、水 8 ml と共に、6 時間加熱還流後、溶媒を留去濃縮し、残渣を水に溶解して濾過後、濾液を冷時塩酸にて酸性にし、析出結晶を濾取し乾燥し、さらにテトラヒドロフランより再結晶すると、融点 211~218°C を示す黄色プリズム晶の 5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b*, *e*]アセピン-2-酢酸の 8.2 g が得られた。

IR ( $\sqrt{\text{max}}$  KBr) : 2900~2500 (broad), 1710, 1680, 1608, 1515, 1415  $\text{cm}^{-1}$ .  
 NMR ( $\int$  ppm DMSO- $d_6$ ) : 8.10~6.80, 7H, 多重線; 4.29, 2H, 一重線; 3.51, 2H, 一重線; 3.22, 8H, 一重線.

#### 実施例 5

5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロ-

-88-

ロホルムに溶解する。

このクロロホルム液を水酸化炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を留去することにより得られた残渣をエタノール 100 ml、水酸化ナトリウム 10 g、水 10 ml と共に、6 時間加熱還流後溶媒を留去濃縮して、残渣を水に溶解し、濾過した後濾液を冷時塩酸酸性にし、析出した結晶を濾取し乾燥の上、さらにテトラヒドロフランより再結晶すれば、融点 211~218°C の黄色プリズム状結晶の 5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b*, *e*]アセピン-2-酢酸の 12 g が得られた。

#### 実施例 6

5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b*, *e*]アセピン-2-酢酸の合成  
 (a) 2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-

-90-

特開 昭55-45648(24)

ジベンズ[*b*, *e*]アセピン-2-酢酸の合成

2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキノジベンズ[*b*, *e*]アセピンの 80 g と 2-チオキノ-4-チアゾリジノン (一般名: ローダニン) の 20 g とを水酢酸 500 ml に加熱溶解した後、酢酸ナトリウム 40 g を加え、4 時間加熱攪拌後反応液を冷却し、析出した結晶を濾取し、これを水 200 ml と水酸化ナトリウム 25 g のアルカリ水溶液中に 1 時間加熱攪拌した後、不溶物を濾別し、濾液にヒドロキシルアミン塩酸塩の 80 g を溶解した水溶液を加え、1 時間加熱攪拌後、反応液を濾過し、濾液を冷時塩酸で酸性とすると結晶が析出する。この結晶を濾取した後水洗し乾燥する。

これを無水酢酸 150 ml に加えると、直ちに結晶し、炭酸ガスの発生が起る。その後、約 8 時間加熱還流後、無水酢酸を減圧留去し、残渣をクロ

-89-

メチル-11-オキノジベンズ[*b*, *e*]アセピン 25 g をテトラヒドロフラン 500 ml に溶解し、トリエチルアミン 25 g を加え、10 分パラジウム-炭素 25 g を加えて、常圧で水素添加を行う。理論量の水素を吸収したところで反応を止め、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮する。

得られた残渣をベンゼンより再結晶すると、融点 121.5~122.5°C を示す黄色プリズム状結晶の 2-ヒドロキシメチル-5-メチル-11-オキノ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b*, *e*]アセピンの 22.5 g が得られた。

IR ( $\sqrt{\text{max}}$  KBr) : 8880, 1628, 1604, 1590, 1575, 1540, 1508  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\int$  ppm CCl $_4$ ) : 8.17, 1H, 二重線; 7.65, 1H, 二重二重線; 7.8, 4H, 多重線; 6.78, 1H, 二重線; 4.57,

-91-

2 H, 一重線; 4.18, 2 H, 一重線;  
3.20, 3 H, 一重線; 2.88, 1 H, 一重線.

(b) 2-ヒドロキシメチル-5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ〔b, e〕アセビンの5.0 gを濃塩酸50 mlに溶解し、5時間攪拌後、反応液をベンゼン-水に注ぎ、有機層を分取し、水洗後硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を減圧留去すると黄色油状物の2-クロルメチル-5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキシジベンズ〔b, e〕アセビンの5.0 gが得られた。

IR (KBr-film)  $\text{cm}^{-1}$ : 1680, 1609, 1510, 1410, 1288, 1185  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ ): 8.10, 1 H, 二重線; 7.68, 1 H, 多重線; 7.25, 4 H, 多重線;

- 92 -

ヒドロジベンズ〔b, e〕アセビン-2-アセトニトリルの1.0 gをエタノール10.0 ml、水酸化ナトリウム8 gおよび水8 mlと共に、6時間加熱回流後、溶媒を留去濃縮する。残渣を水に溶解、濾過後、濾液を冷時塩酸酸性にし、析出結晶を濾取し、乾燥したものをテトラヒドロフランより再結晶すると、融点211~218℃を示す黄色プリズム状結晶の5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ〔b, e〕アセビン-2-酢酸が8.2 g得られた。

#### 実施例 7

5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ〔b, e〕アセビン-2-酢酸の合成

(a) 2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキシジベンズ〔b, e〕アセビンの5.0 gを水酢酸200 ml、ニトロメタン80 g、酢酸アンモニア25 gの混合液を140~1

特開 昭55-45648(25)

6.74, 1 H, 二重線; 4.50, 2 H, 一重線; 4.15, 2 H, 一重線; 3.17, 8 H, 一重線.

(c) 2-クロルメチル-5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキシジベンズ〔b, e〕アセビンの5.0 gをジメチルスルホキシド200 mlに溶解し、これをジメチルスルホキシド100 ml、シアニ化ナトリウム1.5 gの溶液に加え、約70℃で2時間攪拌後、反応液をベンゼン-水へ注ぎ、ベンゼン層を分離し、水洗後硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を留去する。残渣をクロロホルム-ヘキサンから再結晶すると、融点119.5~122.0℃を示す黄色プリズム状結晶の5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ〔b, e〕アセビン-2-アセトニトリルの3.9 gが得られた。

(d) 5-メチル-11-オキソ-5,6-ジ

- 98 -

500の油浴中2時間加熱攪拌し、冷後析出結晶を濾取すると融点212.5~215℃を示す赤紫色プリズム晶の2-(2-ニトロビニル)-5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ〔b, e〕アセビンが5.2 g得られた。

IR ( $\sqrt{\text{max KBr}}$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 1685, 1620, 1600, 1585, 1510, 1480, 1818, 1265  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\delta_{\text{CDCl}_3}^{\text{ppm}}$ ): 8.48, 1 H, 二重線; 7.95, 1 H, 二重線; 7.85, 1 H, 二重線; 7.4, 5 H, 多重線; 6.87, 1 H, 二重線; 4.82, 2 H, 一重線; 3.82, 8 H, 一重線.

(b) 2-(2-ニトロビニル)-5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ〔b, e〕アセビンの8.0 gをモルホリン50 gと硫酸1.0 gとの混合物の中に反応温度を50℃以下に

- 95 -

- 94 -

H, 多重線; 3.20, 8H, 一重線.

保ちながら加える。その後、水浴上の加熱攪拌を1時間続けるとアンモニアの発生がおだやかになる。

その後、反応液を油浴中加熱還流を4時間続けた後、室温に冷却し、反応液をクロロホルムに溶解し、水洗後、希塩酸で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥する。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルム溶出分から融点198~195°Cを示す黄色プリズム状結晶の5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b, e*]アセピン-2-アセトチオモルホリドの18gを得た。

IR ( $\sqrt{\text{max}}$   $\text{KBr}$ ) : 1680, 1605, 1590, 1508, 1428, 1280  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR ( $\delta$   $\text{ppm}$   $\text{CDCl}_3$ ) : 8.06, 1H, 二重線; 7.4, 5H, 二重線; 6.85, 1H, 二重線; 4.26, 6H, 多重線; 3.65, 6

- 96 -

攪拌しながら、28%ナトリウムメチラートのメタノール溶液5mlを加え、約2時間反応させた後、反応液にベンゼンと水素化炭酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を分離し、硫酸マグネシウム上乾燥した後、溶媒を留去すると、油状物の2-(2-メチルスルフィニル-2-メチルチオビニル)-5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b, e*]アセピンが7g得られた。

IR ( $\sqrt{\text{max}}$   $\text{film}$ ) : 1628, 1600, 1504, 1400, 1365, 1325, 1305, 1280, 1180, 1085, 1058  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR ( $\delta$   $\text{ppm}$   $\text{CDCl}_3$ ) : 8.80, 1H, 二重線; 8.00, 1H, 二重二重線; 7.65, 1H, 多重線; 7.54, 1H, 一重線; 7.8, 8H, 多重線; 6.85, 1H, 二重線; 4.27, 2H, 一重線; 3.29, 8H, 一重線; 2.72, 8H, 一重線; 2.85, 8H, 一

(c) 5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b, e*]アセピン-2-アセトチオモルホリドの5gをエタノール50g、水酸化ナトリウム4gと水4mlと共に、6時間加熱還流し、濃縮後残渣に水50mlを加え、戸過し、戸液を塩酸性にして放置すると結晶が析出する。その結晶を戸取すると5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b, e*]-2-酢酸が2.9g得られた。

## 実施例 8

5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b, e*]アセピン-2-酢酸の合成  
(a) -1. 2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-5-メチル-11-オキソジベンズ[*b, e*]アセピンの5gをメチルメチルチオメチルスルホキシド(略名:FAMSU)の25mlに溶解し、

- 97 -

重線.

(a) -2. 上記に得られた2-(2-メチルスルフィニル-2-メチルチオ-ビニル)-5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b, e*]アセピンの7gを8%塩酸-メタノール100mlに溶解し、室温で一晩放置後減圧留去(し、残渣にメタノール100mlを加え、10%パラジウム-炭素8gを加えて常圧で水系分解する。

反応後触媒を戸過し、戸液を濃縮後残渣をメタノールから再結晶すると、融点184.5~186°Cの黄色プリズム状結晶の5-メチル-11-オキソ-5,6-ジヒドロジベンズ[*b, e*]アセピン-2-酢酸メチルエステルが5.1g得られた。

IR ( $\sqrt{\text{max}}$   $\text{KBr}$ ) : 1720, 1628, 1610, 1510, 1260, 1180  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR ( $\delta$   $\text{ppm}$   $\text{CDCl}_3$ ) : 8.18, 1H, 二重線; 7.78, 1H, 二重二重線; 7.8, 4H, 多重線; 6.86, 1H, 二重線; 4.25,

- 99 -

2 H, 一重線; 3.70, 8 H, 一重線;  
3.60, 2 H, 一重線; 3.22, 8 H, 一重線.

(a') 上記 (a) - 2 に記載の方法と同様にし、2 - (2 - メチルスルフィニル - 2 - メチルチオビニル) - 5 - メチル - 11 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロジベンズ [b, e] アセビンの 7 g を 8 多塩酸 - エタノール 100 ml に溶解し、以下同様に処理することによりジクロロメタン - エーテルから再結晶して、融点 114 ~ 117 ° の黄色プリズム状結晶の 2 - メチルチオ - 2 - (2 - (5 - メチル - 11 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロジベンズ [b, e] アセビン - 2 - 酢酸エチルエステルが 4.9 g 得られた。

IR ( $\sqrt{\text{max}}$  KBr) : 1725, 1628, 1604, 1505, 1410, 1822, 1155 cm<sup>-1</sup>.

- 100 -

融点 184.5 ~ 186 ° の黄色プリズム状結晶が得られる。

IR ( $\sqrt{\text{max}}$  KBr) : 1720, 1628, 1610, 1510, 1260, 1180 cm<sup>-1</sup>.

NMR ( $\delta$  ppm CDCl<sub>3</sub>) : 8.18, 1 H, 二重線;  
7.78, 1 H, 二重二重線; 7.8, 4 H, 多重線; 6.86, 1 H, 二重線; 4.25, 2 H, 一重線; 3.70, 8 H, 一重線;  
3.60, 2 H, 一重線; 3.22, 8 H, 一重線.

次に溶出する部分よりジクロロメタン - エーテルの溶媒から再結晶すると 2 - メチルチオ - 2 - (2 - (5 - メチル - 11 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロジベンズ [b, e] アセビン) - 酢酸メチルエステルが融点 158 ~ 160.5 ° の黄色プリズム状結晶として得られる。

IR ( $\sqrt{\text{max}}$  KBr) : 1730, 1628, 160

- 102 -

特開 昭55-45648(27)

NMR ( $\delta$  ppm CDCl<sub>3</sub>) : 8.22, 1 H, 二重線;

7.8 ~ 7.1, 5 H, 多重線; 6.88, 1 H, 二重線; 4.49, 1 H, 一重線; 4.28, 2 H, 一重線; 4.18, 2 H, 四重線;  
3.28, 8 H, 一重線; 2.10, 8 H, 一重線; 1.26, 8 H, 三重線.

(b) 2 - (2 - メチルスルフィニル - 2 - メチルチオビニル) - 5 - メチル - 11 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロジベンズ [b, e] アセビン 7 g を 8.5 多塩酸 - メタノール 100 ml に溶解し、室温で一晩攪拌後、減圧濃縮し、残渣にクロロホルム - 水を加え、有機層を分取し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかける。最初に、溶出する部分より 5 - メチル - 11 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロジベンズ [b, e] アセビン - 2 - 酢酸メチルエステルが得られ、これをメタノールから再結晶すると、

- 101 -

8, 1510, 1160 cm<sup>-1</sup>.

NMR ( $\delta$  ppm CDCl<sub>3</sub>) : 8.22, 1 H, 二重線;

7.8, 5 H, 多重線; 6.81, 1 H, 二重線; 4.50, 1 H, 一重線; 4.16, 2 H, 一重線; 3.68, 8 H, 一重線; 3.17, 8 H, 一重線; 2.08, 8 H, 一重線.

(c) 5 - メチル - 11 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロジベンズ [b, e] アセビン - 2 - 酢酸メチルエステル 20 g をメタノール 200 ml、水酸化ナトリウム 8 g と水 8 ml と共に 8 時間加熱還流し、溶媒を留去後残渣を水 100 ml に溶解し、ろ過し、ろ液を塩酸性にすると結晶が析出する。

析出した結晶を水洗後乾燥し、テトラヒドロフランより再結晶すると、5 - メチル - 11 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロジベンズ [b, e] アセビン - 2 - 酢酸が 1.4 g 得られた。

実施例 9

- 108 -

1, 1 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロジベンズ[*b*,

*e*]アセピン - 2 - 酢酸の合成

2 - ホルミル - 5, 6 - ジヒドロ - 5 - ベンジル - 1, 1 - オキソジベンズ[*b*, *e*]アセピンの 8 g と 2 - テオキソ - 4 - テアゾリジノン (一般名: ローダニン) 2 g とを水酢酸 80 ml に加熱溶解した後、酢酸ナトリウム 4 g を加え、4 時間加熱攪拌後反応液を冷却し、析出した結晶を回収し、これを水 50 ml と水酸化ナトリウム 2.5 g のアルカリ水溶液に 1 時間加熱攪拌した後、不溶物を回収し、母液にヒドロキシルアミン塩酸塩の 8 g を溶解した水溶液を加え、1 時間加熱攪拌後、反応液を濾過し、母液を希塩酸で酸性として析出した結晶を回収した後、これを水洗し乾燥する。これを無水酢酸 15 ml に加えると、直ちに発泡し、炭酸ガスの発生が起る。その後約 8 時間加熱還流後、無水酢酸を減圧留去し、残液をクロロホルム

- 104 -

5, 1 H, 一重線。

この結晶をメタノール 20 ml に加え、10 % - パラジウム - 炭素 500 mg を加えて常圧で水素分解する。

反応後、触媒を濾去し、母液を濃縮後残液をテトラヒドロフラン - ベンゼンから再結晶すると、融点 191 ~ 192 °C を示す 5, 6 - ジヒドロ - 1, 1 - オキソジベンズ[*b*, *e*]アセピン - 2 - 酢酸が得られた。

特許出願人 帝國薬品製薬株式会社

代理人 弁理士 小田島 平 吉

同 弁理士 江 角 洋 治

- 106 -

に溶解する。

このクロロホルム液を水系化炭酸ナトリウム水溶液で洗浄後有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、溶媒を留去して得られた残液をエタノール 15 ml、水酸化ナトリウム 1.5 g と水 1.5 ml と共に、6 時間加熱還流後、溶媒を留去濃縮し、残液を水に溶解して濾過後、母液を希塩酸にて酸性にすると結晶が析出する。この析出した結晶を回収し乾燥して、テトラヒドロフランより再結晶すると、融点 80 ~ 87 °C の 5 - ベンジル - 1, 1 - オキソ - 5, 6 - ジヒドロジベンズ[*b*, *e*]アセピン - 2 - 酢酸が得られた。

IR (  $\chi_{max}^{KBr}$  ) : 1710, 1680, 1600, 1550  $cm^{-1}$ .

NMR (  $\delta_{CDCl_3}^{ppm}$  ) : 3.59, 2H, 一重線; 4.27, 2H, 一重線; 4.68, 2H, 一重線; 6.7 ~ 7.8, 11H, 芳香環; 9.6

- 105 -

## 手 続 補 正 書 (日発)

昭和 58 年 12 月 11 日

特許庁長官 舩 谷 善 二 殿

### 1. 事件の表示

昭和 58 年特許第 119141 号

### 2. 発明の名称

2 - ホルミルジベンズアセピン誘導体及びその製造方法

### 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都港区赤坂二丁目 5 番 1 号

名 称 (299) 帝國薬品製薬株式会社  
(氏 名)

### 4. 代 理 人 〒 107

住 所 東京都港区赤坂一丁目 9 番 15 号

日 本 自 転 車 会 館

氏 名 (6078) 弁理士 小 田 島 平 吉

住 所 同 上

氏 名 (7421) 弁理士 江 角 洋 治

### 5. 補正命令の日付 昭和 58 年 12 月 11 日 (発送日)

### 6. 補正の対象

明細書第 11 頁の「詳細な説明」の欄

### 7. 補正の内容

(1) 明細書第15頁第9行に「11-オキシジベンズ」とあるを「11-オキシジベンズ」と訂正する。

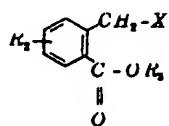
(2) 同第19頁第14行及び第28頁第11行に「で行なうことができ」とあるを削除する。

(3) 同第81頁第5行及び第7行に「ジナトリウム塩」とあるを「ナトリウム塩」と訂正する。

(4) 同第81頁第9行に「ジナトリウム」とあるを「ナトリウム塩」と訂正する。

(5) 同第88頁第2行及び第5行に「上配式(VII)」とあるを「上配式(XII)」と訂正する。

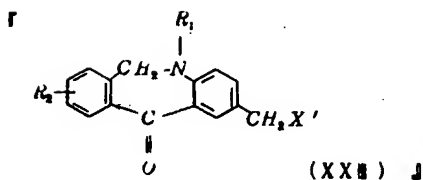
(6) 同第42頁第12行に「



(XVI) 」

とあるを

- 2 -



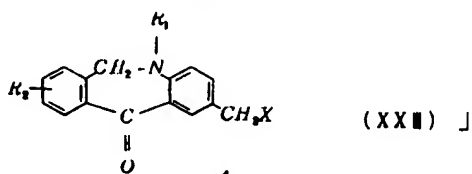
と訂正する。

(11) 同第48頁第4行に「R<sub>1</sub>」とある次に「水素原子又は」を加入する。

(12) 同第48頁第10行に「表わす。」とあるを「表わし、X' はハロゲン原子を表わす。」と訂正する。

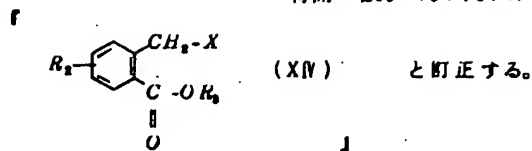
(13) 同第58頁第2行に「R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は」とあるを「R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 及び R<sub>4</sub> は」と訂正する。

(14) 同第69頁第2行に「



(XXII) 」

- 4 -



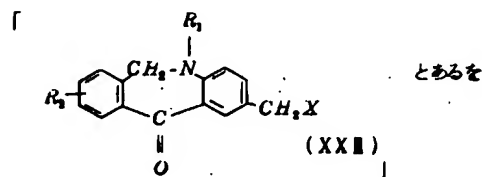
(XIV) 」と訂正する。

(7) 同第44頁第8行に「前配式(III)」とあるを「前配式(I)」と訂正する。

(8) 同第44頁第9行に「式(II)」とあるを「式(I)」と訂正する。

(9) 同第46頁の見出し部分に「反応式B」とあるを「反応式A」と訂正する。

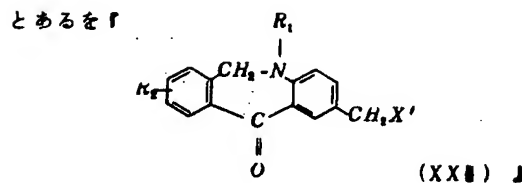
(10) 同第47頁の反応式中に「



とあるを

(XXIII) 」

- 8 -



(XXIV) 」

と訂正する。

(15) 同第69頁第4行に「Xは」とあるを「X'は」と訂正する。

(16) 同第71頁第10行に「下配」とある次に「式」を加入する。

(17) 同第72頁第4行に「不活性溶媒」とある次に「例えば」を加入する。

(18) 同第72頁第5行に「ジオキサン」とある次に「等の」を加入する。

(19) 同第75頁第8行に「オキシベンズ」とあるを「オキシジベンズ」と訂正する。

(20) 同第77頁第8行に「有機相」とあるを「有機層」と訂正する。

- 5 -

(21) 同第78頁第6行に「2-エトキシカルボニルベンジル」とあるを『2-エトキシカルボニルベンジル』と訂正する。

(22) 同第90頁下から第2行に「ジベンゼ」とあるを『ジベンズ』と訂正する。

(23) 同第94頁末行に「酢酸アンモニア」とあるを『酢酸アンモニウム』と訂正する。

(24) 同第97頁第9行に「ジヒドロジベンズ[6, 8]」とある次に『アセピン』を加入する。

(25) 同第97頁第14行に「(a)-1」とあるを『(a-1)』と訂正する。

(26) 同第99頁第2行に「(a)-2」とあるを『(a-2)』と訂正する。

(27) 同第99頁第8行に「2-メチルチオ-ビニル」とあるを『2-メチルチオビニル』と訂正する。

(28) 同第100頁第4~5行に「(a')」上

記(a)-2に記載の方法と同様にして、2-

(2-メチルスルフィニル)とあるを『(a-8)

2-(2-メチルスルフィニル)』と訂正する。

(29) 同第100頁第8~9行に「以下同様に処理することによりジクロルメタン」とあるを『室温で一夜攪拌後減圧濃縮し、残渣をジクロルメタン』と訂正する。

(30) 同第100頁第11~18行に「2-メチルチオ-2-[2-...アセピン-2-酢酸エテル]とあるを『2-メチルチオ-2-{2-(5-メチル-11-オキソ-5, 6-ジヒドロジベンズ[6, 8]アセピン)}酢酸エテル』と訂正する。

以上